

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

790

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Francis LELASSEUX

Interne au Centre Hospitalier du HAVRE

né le 21 Avril 1941, à Fillé sur Sarthe (72)

Présentée et soutenue publiquement le

1970

contribution à l'étude des adénomes

langerhansiens hypoglycémiants.

à propos de 3 observations.

Président : Monsieur M. GAULTIER, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Francis LELASSEUX

Interne au Centre Hospitalier du HAVRE

né le 21 Avril 1941, à Fillé sur Sarthe (72)

Présentée et soutenue publiquement le

1970

contribution à l'étude des adénomes

langerhansiens hypoglycémiants.

à propos de 3 observations.

Président : Monsieur M. GAULTIER, Professeur.



A MES PARENTS

Qu'ils trouvent dans cette thèse, un
témoignage de ma filiale affection et
de ma reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551504_0018

A MA FEMME,

Avec toute ma tendresse.

A MES FILS, Jean-Christophe, Stéphane et Jérôme.

A MES BEAUX-PARENTS, A MA FAMILLE,

En témoignage de mon affection.

A MES AMIS, A MES CAMARADES D'INTERNAT DU HAVRE.

A Monsieur le Professeur Michel G A U L T I E R
Professeur de Clinique Toxicologique
à la Faculté de Médecine de PARIS

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la
Présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre
reconnaissance.

Au Docteur P R I E U R
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de PARIS
Gastro-entérologue du Centre Hospitalier du HAVRE

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude.

Au Docteur T A Y O T
Chef du Laboratoire d'Anatomie-Pathologique du C.H. du HAVRE.

Qui nous a fait bénéficier de ses conseils éclairés
pour toute la partie anapath. de ce travail.

A tous nos maîtres :

EXTERNAT - (C.H. CAEN)

- Monsieur le Professeur O L I V I E R
- Monsieur le Docteur L A V A R D E
- Monsieur le Professeur L H I R O N D E L
- Monsieur le Professeur G U I H A R D
- Monsieur le Docteur T O R R E

INTERNAT - (C.H. LE HAVRE)

- Monsieur le Docteur D U W O O S
- Monsieur le Docteur R O U S S E L I N
- Monsieur le Docteur P R I E U R
- Monsieur le Docteur L E D U C
- Monsieur le Docteur B A U D O I N

Qui m'ont dispensé leur précieux enseignement.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ADENOMES LANGERHANSIENS

HYPOGLYCEMIANTS

(à propos de 3 cas)



CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ADENOMES LANGERHANSIENS

HYPOGLYCEMIANTS

(à propos de 3 cas)

-:-:-:-:-

- I N T R O D U C T I O N -

-:-:-:-:-

La pathologie tumorale des ilots de Langerhans connaît un regain d'intérêt depuis la description du syndrome de Zollinger-Ellison.

En effet les progrès de l'histophysiologie, la microscopie électronique, ont permis de bien différencier les populations cellulaires A et B, et d'en caractériser l'activité sécrétoire.

Il est actuellement admis par tous que les adénomes Langerhansiens hypoglycémiants sont constitués par une grande proportion de cellules de type B insulino-sécrétrices.

Dans ce travail nous rapportons trois cas d'insulinomes bénins, observés dans le service du Dr. PRIEUR au CENTRE HOSPITALIER DU HAVRE, en essayant d'analyser les arguments cliniques, biologiques et radiologiques qui ont permis d'aboutir à ce diagnostic.

Nous comparons ces données à celles fournies par 39 observations publiées dans la littérature française entre 1960 et 1967.

-:-:-:-:-

- P L A N -

.....

- Introduction
- Historique
- Observations personnelles
- Signes cliniques
 - 1 - étude analytique
 - 2 - aspect évolutif
 - 3 - examen clinique
- Signes biologiques
 - 1 - mise en évidence de l'hypoglycémie de jeûne
 - 2 - mise en évidence de l'hyperinsulinisme
- Signes radiologiques
- Diagnostic différentiel
- Traitement chirurgical
 - 1 - données anatomiques
 - 2 - types d'intervention
 - 3 - évolution
- Traitement médical
- Anatomie-Pathologique
 - 1 - architecture cellulaire
 - 2 - histologie
 - 3 - mise en évidence de l'activité sécrétoire
- Conclusion

.....

En 1950, Howard collige 398 cas mondiaux.

En 1958, Mosset-Rhoads rapportent 768 observations de tumeurs Langerhansiennes.

Le dernier travail constituant une revue complète de l'hypoglycémie tumorale a permis à J. Laurent de rassembler dans sa thèse en 1967, 1187 observations parmi lesquelles on distingue :

- 849 tumeurs sécrétantes hypoglycémiantes.
- 275 tumeurs sécrétantes ulcérogènes
- 63 tumeurs non sécrétantes.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- O B S E R V A T I O N I -

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

Jusqu'en 1966, Madame LEM... alors âgée de 62 ans, n'a présenté aucun trouble.

Brutalement, en mars, elle fait un coma qui se prolonge de 6 H du matin à 14 H. Le retour de la conscience se fait spontanément. Ce n'est que le lendemain matin que la malade consulte son médecin traitant.

L'examen clinique est négatif, mais en raison de sueurs abondantes signalées par l'entourage au moment de l'épisode comateux, une glycémie est pratiquée. Alors qu'il n'existe aucun malaise lors du prélèvement, celle-ci est à 0, 40 g/l. Le diagnostic de coma hypoglycémique est porté.

Pendant les deux années qui vont suivre, Madame LEM... consultera régulièrement pour différents malaises : sensation de lassitude, de chaleur, épigastralgies. Ces symptômes sont rattachés à l'hypoglycémie. Pourtant, il n'existe pas d'horaire de jeûne ni de facteur déclenchant. Ces symptômes n'entraînent pas non plus la nécessité de prise de sucre.

L'épisode comateux ne se renouvelle pas.

Les différentes glycémies pratiquées confirment le diagnostic de malaises hypoglycémiques.

10.12.1966	: 0, 41 g/l
22.12.1966	: 0, 48 g/l
20. 1.1967	: 0, 57 g/l
14. 2.1967	: 0, 74 g/l
18. 2.1967	: 0, 56 g/l

Des examens complémentaires sont pratiqués :

- Urée : 0, 32 g/l
 - Calcémie : 100 mg/l
 - Vitesse de sédimentation : 7 mn-22 mn
 - Cholestérol total : 2, 14 g/l
 - Lipides totaux : 5, 70 g/l
- Hémogramme : G.R. 4.970.000
- H.B. 94 %
- V.G. 0, 95
- G.B. 7 300
- Poly neutro : 31, 5 %
- Poly éosino : 0, 5 %
- Petits et grands lymphocytes : 65 %
- Monocytes : 3 %

L' E. C. G. est normal.

Une nouvelle glycémie à 0, 32 g/l en novembre 1968 alerte de nouveau son médecin traitant qui demande l'avis d'un confrère spécialisé devant cette hypoglycémie chronique.

L'interrogatoire apprend seulement l'existence d'une radiumthérapie sur le col utérin en 1947.

L'examen clinique est là encore négatif en particulier, il permet d'éliminer certaines causes d'hypoglycémie :

- Il n'existe aucun antécédent ulcéreux, aucun antécédent familial, diabétique, toutefois on note un certain degré de surcharge pondérale (72 Kg pour 1,62 m), absence de signes d'insuffisance hépatique ou endocrinienne - surrénalienne ou hypophysaire -

L'examen psychique est normal.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (74 g de glucose par m² de surface corporelle) montre les résultats suivants :

:	:	:
:	Temps en mn	G/l
:	:	:
:	:	:
:	:	:
:	à jeun	0, 50 g/l
:	:	:
:	30 mn	0, 70 g/l
:	:	:
:	1 H	1, 05 g/l
:	:	:
:	2 H	1, 10 g/l
:	:	:
:	3 H	0, 85 g/l
:	:	:
=====		

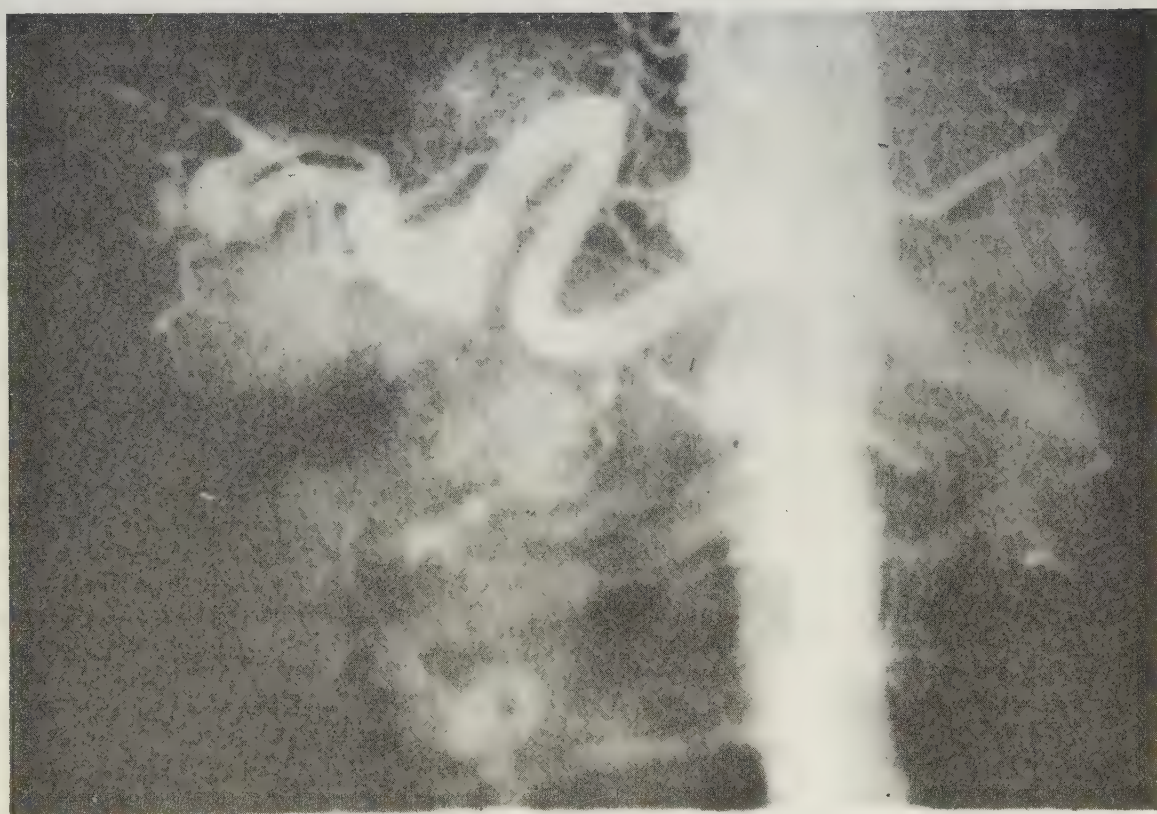
Les glycémies initiales sont basses. La courbe aplatie d'hyperglycémie n'apporte pas d'argument supplémentaire.

Au total, les chiffres constamment abaissés de la glycémie, l'existence de malaises fréquents et répétés, la notion de coma, évoquent rapidement le diagnostic d'hypoglycémie organique par adénome Langerhansien.

Une artériographie sélective du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure est pratiquée. Elle montre une zone hypervascularisée au niveau de l'union du corps et de la queue du pancréas. Il existe un petit anévrysme de l'artère splénique.

La malade est alors adressée au chirurgien sans délai : celui-ci confirme la sanction opératoire.

- ARTERIOGRAPHIE COELIAQUE - Image arrondie hypervasculaire en surimpression sur l'opacification du pancréas.



L'intervention pratiquée le 21 janvier 1969
(Dr. GAUCHET), est une spléno pancréatectomie gauche :

médiane sus-ombilicale. A l'exploration, après effondrement du petit épiploon et décollement colo-épiploïque, on retrouve au niveau du corps du pancréas un nodule d'environ 1 cm de diamètre et qui semble bien correspondre à l'adénome. La rate est petite et libre. Le reste de l'exploration est normale. Spléno-pancréatectomie gauche allant jusqu'à la ligne médiane dépassant d'adénome d'environ 1 cm.

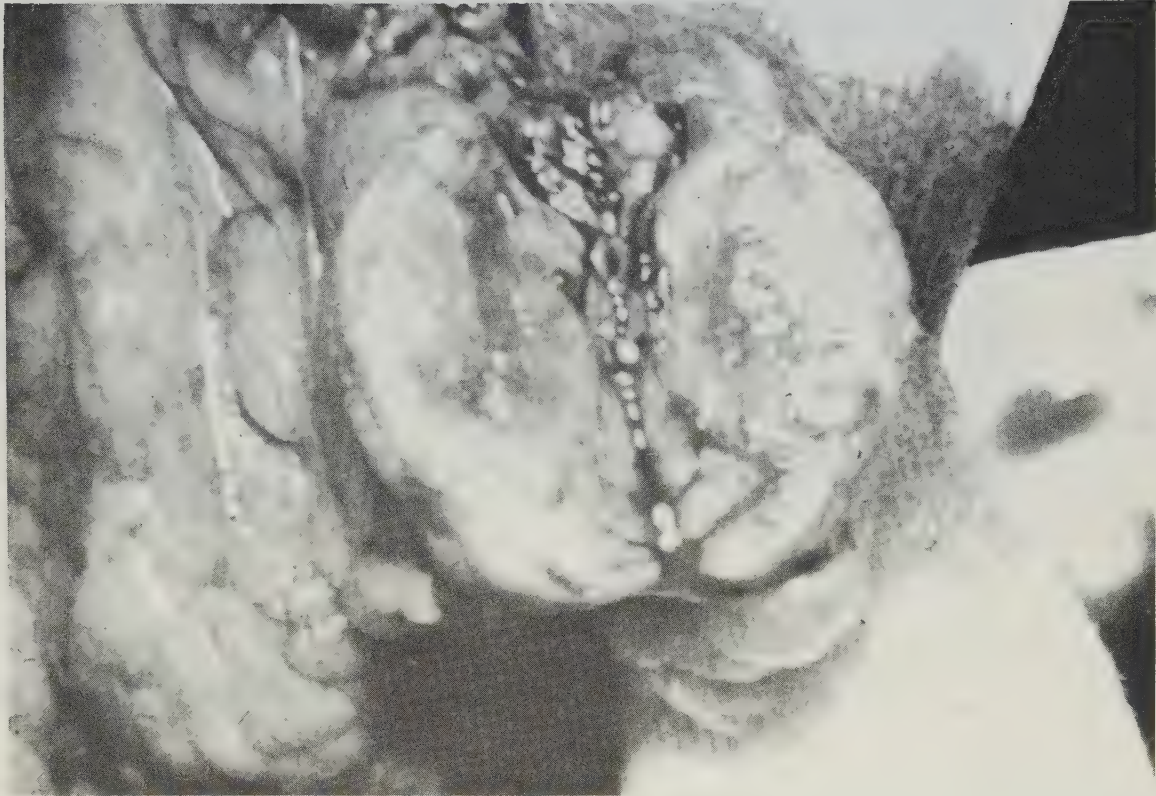
Section du pancréas avec fermeture de la tranche qui est très hémorragique, par des points en X après ligature séparée de la veine et de l'artère splénique.

Hémostase de la loge splénique.

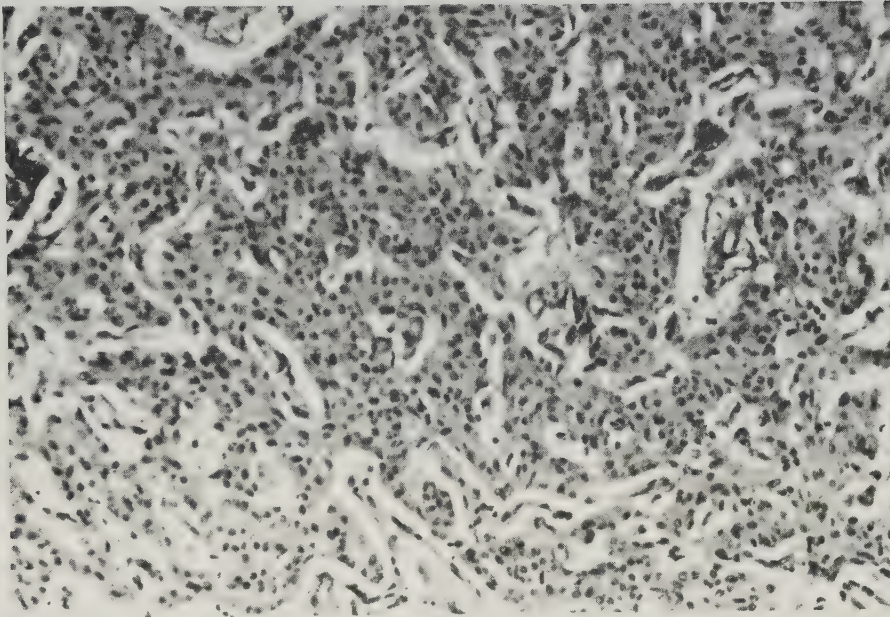
Un drain de Redon est amarré au voisinage du moignon pancréatique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- Aspect macroscopique de la pièce opératoire -



- Aspect microscopique -



Observation I - Hématéine-éosine
GR = 270.

L'examen anatomo-pathologique pratiqué par le Dr. TAYOT est le suivant :

Il a été observé dans la pièce opératoire un nodule arrondi de 1 cm de diamètre macroscopiquement bien limité. Histologiquement, ce nodule est constitué par une prolifération de cellules cubiques ou ovoïdes, parfois, légèrement fusiformes, qui s'agencent en travées anastomosées. Ces travées ne comportent généralement dans leur épaisseur qu'un petit nombre de cellules et elles sont séparées par un riche réseau capillaire qui donne à l'ensemble une structure endocrinienne. Il n'existe pas en périphérie de capsule véritable et les formations épithéliales endocriniennes se juxtaposent irrégulièrement avec les formations pancréatiques exocrines.

Il n'a pas été observé d'anomalies cellulaires notables et les caractères de cette tumeur sont ceux d'une tumeur bénigne. Toutefois on sait que les critères de malignité habituellement valables ne sont que difficilement applicables à ce genre de tumeur.

En conclusion, il s'agit d'un adénome Langerhansien ne présentant pas de caractères histologiques de malignité.

La dissection de l'artère splénique a été pratiquée et l'on a constaté une zone où elle est dilatée. De nombreuses sections ont été pratiquées. On y rencontre généralement une endartérite fibreuse chronique avec quelques zones athéromateuses. La paroi est plus ou moins épaisse selon les endroits mais il n'a pas été observé de véritable anévrysme.

- E V O L U T I O N -

1°) - Dans les suites immédiates, la glycémie reste élevée :

2, 50 g le 22 janvier
2, 40 g le 23 janvier
1, 92 g le 25 janvier
1, 60 g le 27 janvier
1, 20 g le 30 janvier
1, 05 g le 8 février
1, 03 g le 17 février
1, 03 g le 20 février

Le retour à une glycémie normale s'est effectué en deux semaines après l'intervention.

Les suites opératoires ont été satisfaisantes. Une suppuration au niveau du drain a été rapidement enrayée par antibiothérapie.

Une hyperglycémie provoquée pratiquée 1 mois après l'intervention montre un profil normal.

Cet accident n'entraîne pas l'hospitalisation.

Des examens sont pratiqués :

- Glycémie à distance de l'épisode : 0, 84 g/l
- Urée : 0, 60 g/l
- Cholestérol total : 2, 50 g estérifié : 1, 50g
- Thymol test : 6 U. Vernes
- Taux de prothrombine : 75 %
- Protides : 75 g
- Acide Urique : 0, 050 g
- Hémogramme : G.R. : 4.800.000

G.B. : 4.200. Poly. neutro . 66

éosino . 23

Lympho . 21

Monocytes 10

Monsieur MOR... est adressé au gastro-entérologue pour avis "concernant des crises d'hypoglycémie accompagnées de perte de connaissance".

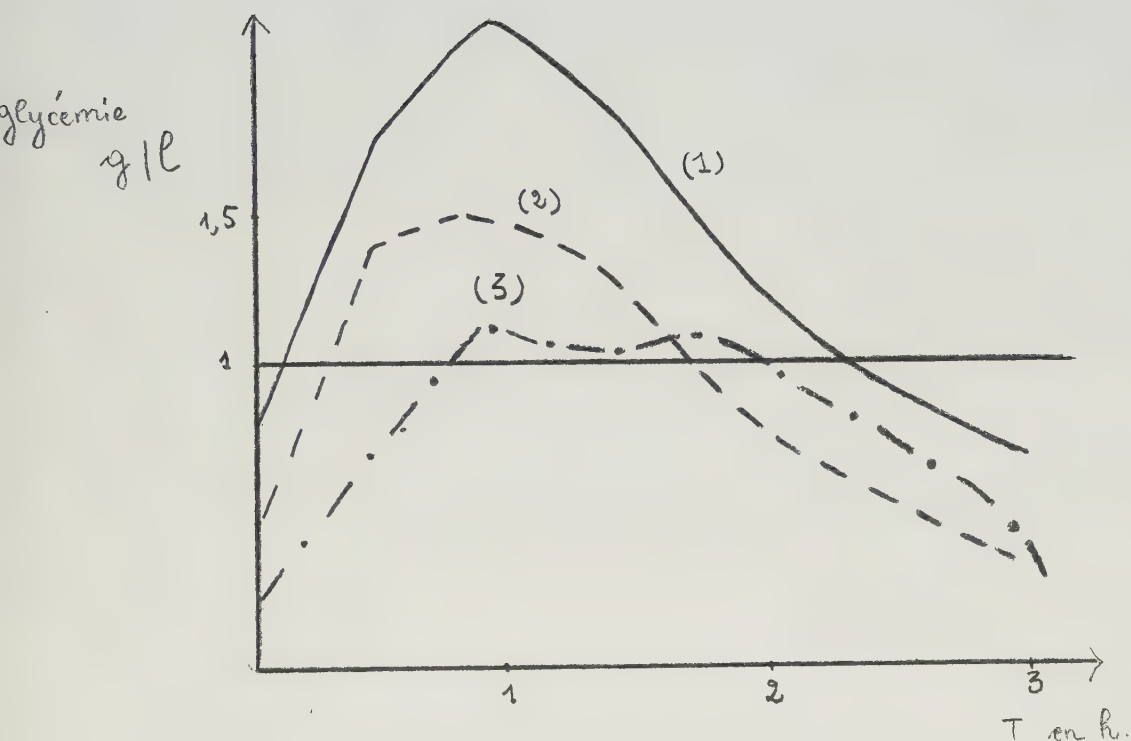
L'examen clinique montre une hépatomégalie isolée sans signes d'hypertension portale.

Il n'existe ni antécédents ulcéreux, ni diabétiques. Le poids est normal.

Deux épreuves d'hyperglycémie par voie orale sont pratiquées.

:	:	:	:
: Temps en mn :	: Glycémie :	: Glycémie :	:
:	: (1) :	: (2) :	:
:	:	:	:
:	:	:	:
: à jeun :	: 0, 88 :	: 0, 55 :	:
: 30 :	: 1, 68 :	: 1, 42 :	:
: 60 :	: 2, 03 :	: 1, 48 :	:
: 90 :	: 1, 78 :	: 1, 30 :	:
: 120 :	: 1, 37 :	: 0, 87 :	:
: 150 :	: 0, 92 :	: 0, 58 :	:
: 180 :	: 0, 68 :	: 0, 41 :	:
:	:	:	:
=====	=====	=====	=====

- Résultats : 1°) Hypoglycémie de jeûne
2°) Flèche d'hyperglycémie sensiblement normale.
3°) Hypoglycémie post-stimulative, les derniers chiffres étant inférieurs aux glycémies à jeun.



Aucun malaise n'a été enregistré lors de ces épreuves.

L'association de l'éthylisme et de la perturbation de la régulation glycémique fait retenir le diagnostic de pancréatite chronique débutante. Un transit gastro-duodéal s'est révélé normal.

Le malade est invité à fractionner ses repas. Ces mesures diététiques sont suivies d'une amélioration assez nette.

Nouvelle épreuve d'hyperglycémie en Décembre 67-

<u>Temps en mn</u>	<u>Glycémie en G/L</u> (3)
à jeun	0, 31
30	0, 75
60	1, 19
90	1, 13
120	1, 11
150	0, 83
180	0, 49
210	0, 33

Les trois courbes successives montrent une tendance à l'aggravation, bien que le malade n'accuse aucun malaise au moment des glycémies les plus basses.

Mars 1968, nouveau coma et hospitalisation.

La glycémie pratiquée après le resucrage est à 0, 80 g/l.

Un cycle glycémique fait ressortir la tendance hypoglycémique en fin d'après-midi.

<u>Temps en Heures</u>	<u>Glycémie en G/L</u>
8 H 15	0, 75
11 H 15	1, 05
14 H 15	0, 40
17 H 15	0, 50

La répétition des accidents neurologiques et leur aggravation, l'hypoglycémie du jeûne, amènent à réviser le diagnostic initial et conduisent à l'hypothèse de l'existence d'un adénome Langerhansien.

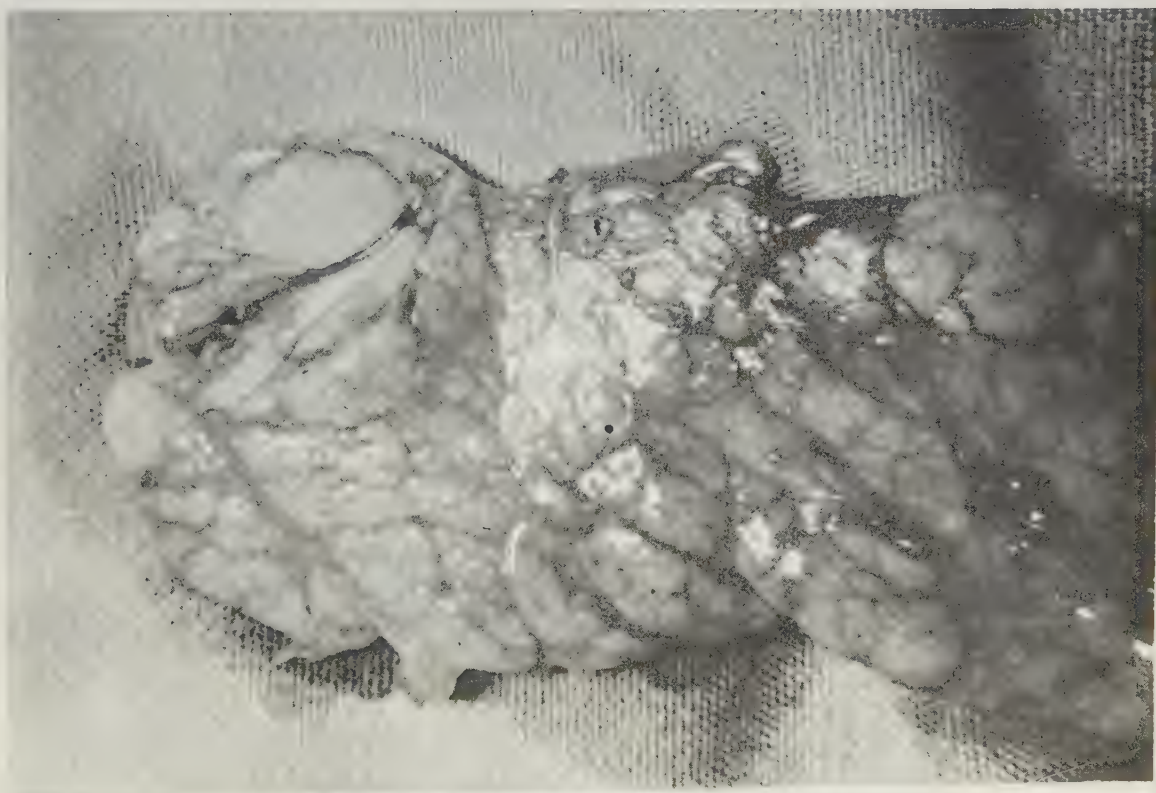
Une étude du cadre duodénal par une duodénographie hypotonique ne montre pas d'anomalie de l'empreinte pancréatique.

Une artériographie sélective de la mésentérique supérieure et du tronc coeliaque est pratiquée. Il existe sur la ligne médiane une zone hypervascularisée pouvant correspondre à une petite formation tumorale.

L'injection du tronc coeliaque et de ses branches n'a pu être obtenue que par aortographie rétrograde. L'opacification pancréatique n'est pas de très bonne qualité. L'image vasculaire obtenue n'emporte pas la conviction.

L'indication d'une laparotomie exploratrice persiste et le malade est opéré le 24 avril (Dr. GAUCHET).

Pièce de pancréatectomie gauche : l'adénome y apparaît nettement à la coupe mesurant environ 12 X 15 m/m



Médiane sus et sous-ombilicale.

Exploration systématique de tout le pancréas après le décollement duodéno-pancréatique. La tête du pancréas paraît normale. Après section du grand épiploon le long de la courbure gastrique on aperçoit au niveau du corps sur la ligne médiane près du bord inférieur une petite tumeur de la taille d'une noisette. Spléno-pancréa-tectomie corporéo-caudale assez difficile car l'hypocondre gauche est très profond.

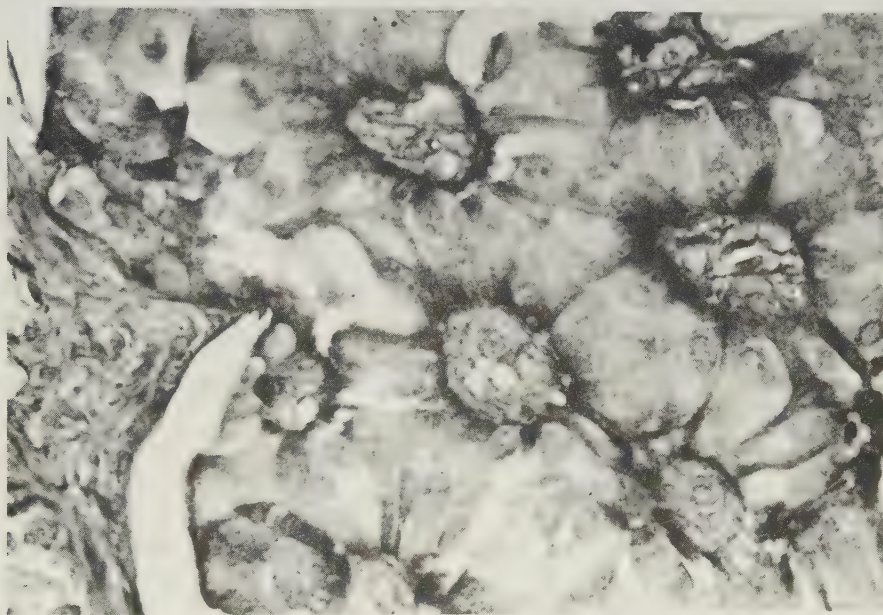
L'examen extemporané confirme qu'il s'agit d'un adénome. Le reste de l'exploration est normal sauf le foie qui paraît un peu dur et que l'on biopsie.

- Aspect microscopique -

Observation II - Fuschine-Paraldehyde -

GR = 204

Granulations au pôle vasculaire des cellules.



Examen Anatomo-pathologique -

On observe dans le parenchyme pancréatique un nodule bien limité mesurant 12 à 15 m/m de diamètre. Ce nodule résulte de la prolifération de cellules cubiques à noyaux arrondis comportant souvent une margination de la chromatine, et à cytoplasme éosinophile. Ces éléments épithéliaux se groupent en travées constituées souvent par deux rangées cellulaires et s'organisent autour de petits vaisseaux. Il n'a pas été observé d'anomalies nucléaires. Les cordons épithéliaux anastomosés plus ou moins régulièrement sont séparés par un stroma fibro-collagène abondant, qui de place en place prend un aspect hyalin. On note également très souvent autour des vaisseaux, à l'intérieur des massifs cellulaires une sclérose finement fibrillaire plus ou moins importante.

Diverses techniques histochimiques ont été utilisées. On peut noter qu'avec la Fuschine-Paraldehyde on observe de place en place dans les travées endocrines de l'adénome des granulations rouges violacées, fines, rassemblées au pôle vasculaire des cellules.

Il s'agit donc d'une petite tumeur bénigne de structure endocrinienne et l'ensemble des caractères constatés aboutit au diagnostic d'adénome Langerhansien.

Il n'a pas été constaté de lésion de pancréatite chronique.

Le foie ne comporte que des anomalies morphologiques mineures. Les cellules parenchymateuses sont anormalement claires en différents territoires.

Il n'y a aucun signe de stéatose ou de nécrose. Quant à la rate on y observe une hyalinose discrète des artérioles dans les corpuscules de Malpighi, mais surtout une fibrose interstitielle qui touche essentiellement les cordons de Billroth.

E V O L U T I O N -

Suites opératoires relativement simples si ce n'est une poussée fébrile inexplicquée au 8ème jour. Les différentes glycémies de contrôle se sont révélées normales ou peu élevées.

<u>- Glycémie -</u>	<u>- Amylasémie -</u>
2 mai : 1, 03	27 avril : 896 Unités Somogyi
13 mai : 1, 20	29 avril : 54 Unités Somogyi
20 mai : 0, 90	20 mai : 70 Unités Somogyi

Six mois après l'intervention Monsieur MOR... se porte très bien. Il a repris un travail à temps partiel vu son âge. Il ne se plaint de rien hormis quelques lourdeurs après les repas. Il n'a refait aucun malaise de type hypoglycémique.

Revu 18 mois après l'intervention : absence de tout malaise.
vie normale.

R E S U M E -

Symptomatologie clinique répondant bien à la triade de Wipple. Accentuation progressive de l'hypoglycémie du jeûne au cours des trois épreuves successives d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Non visualisation de l'adénome sur les clichés artériographiques, cependant on ne sursoit pas à l'intervention exploratrice.

- O B S E R V A T I O N I I I -

- - - - -

Monsieur SIMON Louis, né en 1927, officier C.R.S.

Son histoire clinique est dominée par des troubles gastriques : des douleurs épigastriques ulcéreuses existent depuis octobre 1965. Rythmées par les repas, survenant par crises périodiques, accompagnées de régurgitations acides, elles s'accompagnent de sensation de faim impérieuse, parfois d'étourdissements et de vertiges. Ces malaises coïncident surtout avec les exercices musculaires. Elles entraînent un premier examen radiologique de l'estomac en mars 66 :

- Il existe un ulcère du bulbe évident.

- un tugage gastrique donne les résultats suivants :

Acidité totale : 86 mEq/L

Volume recueilli : 331 cm³

- une glycémie à jeun est à 0,65 g/l.

Dans les antécédents familiaux, on note l'existence d'une mère porteuse d'un ulcère.

Un traitement médical associant Peptone et pansements gastriques est entrepris. Une sédation complète des douleurs est obtenue pendant 4 mois.

Malgré un traitement bien conduit, le syndrome ulcéreux réapparaît en septembre 1966.

De nouveaux clichés sont pratiqués en novembre 66 :

Il existe un bulbe ulcéreux irrégulier sans signes inflammatoires importants.

Devant l'échec du traitement médical, une indication chirurgicale est posée.

Huit jours avant l'intervention prévue, Monsieur SIMON est admis au Centre Hospitalier du HAVRE dans un état comateux. L'examen clinique note un coma sans signe déficitaire, sans convulsion. La glycémie est à 0, 55 g/l. Le retour de la conscience s'effectue de façon spectaculaire après injection de glucosé hypertonique intraveineux.

L'interrogatoire de l'entourage permet de préciser les commémoratifs : il s'est agi d'un obscurcissement progressif de la conscience avec agitation, manifestations d'opposition, fausses reconnaissances, perte de l'équilibre. Ces incidents étaient observés pour la première fois. Ayant débuté environ une heure après le lever, à jeun, ils ont été suivis d'un coma d'environ 5 heures.

Dans l'immédiat, l'épisode est rattaché à l'absorption plus que de coutume de boissons alcoolisées au cours d'une soirée amicale. Le sujet est partiellement amnésique de ces troubles.

A distance de l'accident, les examens complémentaires sont normaux, glycémie à jeun en particulier. Ils ne diffèrent pas l'intervention prévue pour le 16 janvier 1967 (Dr. GARNIER). Celle-ci prévoyait une vagotomie associée soit à une gastro-entérostomie, soit à une gastrectomie, et compte tenu de l'accident hypoglycémique, une exploration complète du pancréas à la recherche d'une éventuelle néoformation.

Compte-Rendu Opératoire -

Médiane sus-ombilicale. Il n'y a pas d'ulcère duodénal visible macroscopiquement. Après effondrement du ligament gastrocolique on explore le corps et la queue du pancréas qui sont tout à fait normaux, et souples. La tête du pancréas paraît ne présenter aucune anomalie particulière.

Vagotomie : la dissection précise du bas oesophage permet de mettre en évidence un très gros pneumo-gastrique que l'on sectionne au bistouri électrique. On ne trouve pas le pneumo-gastrique droit. Il est probable qu'il a été sectionné dans les éléments autour du cardia.

Décollement duodéno-pancréatique et nouvel examen de la tête du pancréas dans laquelle on trouve deux nodosités du volume d'un noyau d'olive. La dissection prudente permet d'enlever une nodosité pour examen extemporané - il s'agit d'un tissu glandulaire bénin. Il n'est pas possible d'affirmer la présence ou l'absence de tissu Langerhansien.

Etant donné la pauvreté du contexte clinique et biologique, on décide de ne pas poursuivre l'exérèse, ni de faire une duodénopancréatectomie actuellement injustifiée.

Capitonnage de la cavité pancréatique opératoire.

Pyloroplastie par section transversale et suture verticale en un plan.

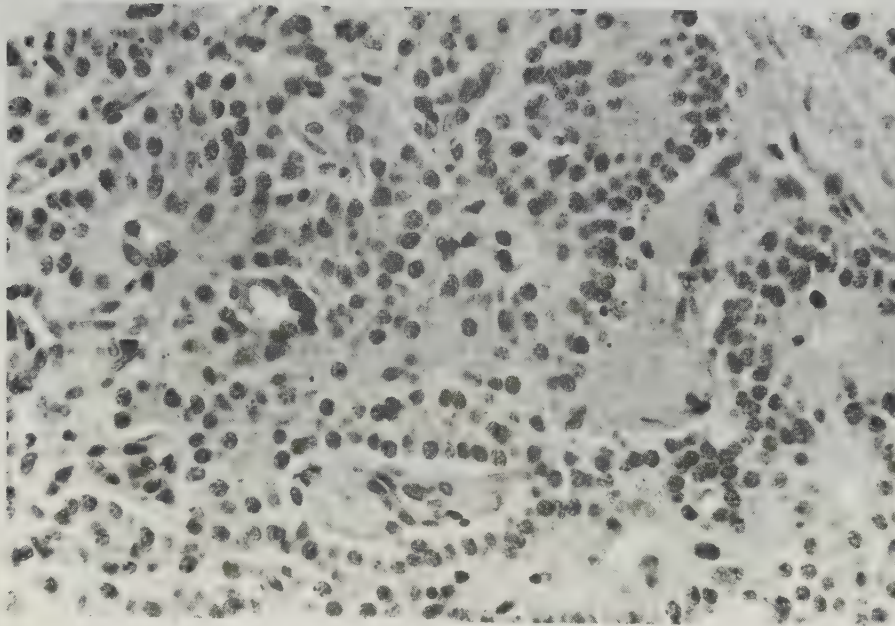
- Examen anatomo-pathologique (Dr. TAYOT) -

Dans la zone pancréatique étudiée, on observe un nodule de 7 m/m de diamètre environ, nettement séparé du parenchyme exocrine. Dans ce nodule, on observe de nombreux îlots de cellules cubiques ou cylindriques à cytoplasme éosinophile, et qui se groupent en travées anastomosées. Ces travées comportent souvent deux rangées cellulaires et sont séparées les unes des autres par des vaisseaux capillaires. Les noyaux sont généralement arrondis, de petite taille et sans anomalies.

Tous ces îlots sont inclus dans un stroma conjonctif fibro-collagène. Au voisinage de la prolifération, on peut noter de place en place en juxtaposition, des formations endocrines et exocrines.

Les caractères cytologiques et architecturaux de cette petite tumeur sont ceux d'un nésidioblastome bénin.

Aspect microscopique - GR = 528



En Conclusion :

Cette observation est singulière par deux faits :

1°) - L'absence d'ulcère macroscopiquement visible à l'intervention, alors que, caractérisé cliniquement et radiologiquement.

2°) - L'existence d'un adénome Langerhansien permettant d'expliquer le coma hypoglycémique présenté huit jours auparavant. Il pourrait également, dans une certaine mesure, rendre compte de la symptomatologie ulcéreuse.

E V O L U T I O N :

Un an et demi après l'intervention, les symptômes digestifs ont disparu.

Puis réapparition de malaises accompagnés de douleurs épigastriques. Ces douleurs sont calmées par le bicarbonate. Il n'existe pas de signes d'hypoglycémie. L'état général est conservé.

Le renouvellement des crises douloureuses séparées par des accalmies évocatrices refait pratiquer un transit opaque : il existe sur les clichés de février 1969 - une niche ulcéreuse centro-bulbaire évidente avec déformation ulcéreuse caractéristique de bulbe comprenant notamment l'existence d'un diverticule de Coles.

Il s'agit donc d'une récurrence malgré vagotomie et pyloroplastie amenant à envisager l'hypothèse d'un syndrome de Zollinger Ellison.

Une hyperglycémie provoquée par voie orale donne les résultats suivants :

⋮	<u>Temps en M N</u>	⋮	<u>G / L</u>	⋮
⋮		⋮		⋮
⋮	0	⋮	1 g	⋮
⋮	45 mn	⋮	1 g	⋮
⋮	90 mn	⋮	0, 90 g	⋮
⋮	135 mn	⋮	0, 65 g	⋮
⋮	180 mn	⋮	0, 86 g	⋮
⋮		⋮		⋮
=====				

Il existe une hypoglycémie tardive modérée, ne paraissant pas déterminée par un hyperinsulisme tumoral, Aucune manifestation clinique mineure ou majeure d'hypoglycémie n'est enregistrée.

L'hypothèse d'un Zollinger-Ellison ne sera pas confirmée.

- Le chimisme gastrique se situe dans la zone d'hyperchlorhydrie vagale (X 25 = 70) éliminant ainsi une hypergastrinémie. Cette réponse sécrétoire prouve que la vagotomie double n'avait pas été réalisée par le chirurgien, le pneumogastrique droit n'ayant pas été découvert.

- Le pouvoir gastro-sécrétagogue des urines selon la technique de Bonfils est négatif.

- Le traitement anti-ulcéreux classique est repris après avoir éliminé l'éventualité d'une tumeur pancréatique ulcérogène. Les douleurs ulcéreuses disparaissent. Il n'existe aucun petit signe d'hypoglycémie.

Monsieur SIMON revu en Janvier 1970 va bien.

EN RESUME -

- Association d'un ulcère duodénal à rechute et d'un adénome Langerhansien de découverte fortuite. Le problème de la relation de la tumeur bénigne sécrétante avec le syndrome ulcéreux reste posé.

- L'adénome bien caractérisé sur le plan histologique n'a entraîné qu'un accident neurologique. Celui-ci a permis d'attirer l'attention sur le pancréas faisant découvrir à l'exploration manuelle la tumeur responsable.

- Cette observation pose de plus, le problème d'une polyadénomatoïse. En effet on a pu remarquer que le chirurgien n'avait pas pratiqué l'exérèse de la deuxième nodosité. Les accidents hypoglycémiques ne s'étant pas reproduits, nous sommes conduits à penser qu'il s'agissait d'une formation non fonctionnelle.

- Par ailleurs l'hypothèse d'une néoformation à cellules A1 (ou D selon les classifications) responsable, par l'intermédiaire d'une sécrétion gastro-sécrétagogue, des rechutes ulcéreuses, ne s'est pas vérifiée. Signalons à ce propos que les tumeurs Langerhansiennes mixtes B et A, responsables d'une double symptomatologie hypoglycémique et ulcéreuse sont très rares, au nombre de quelques cas dans la littérature.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- G E N E R A L I T E S -

[illegible]

FREQUENCY —————

Le nombre des adénomes diagnostiqués a augmenté proportionnellement beaucoup plus ces dernières années. 650 cas étaient publiés en 1960 et depuis cette date 525 nouveaux cas ont été signalés.

Cette ascension est probablement liée à la découverte du syndrome de Zollinger-Ellison qui décrit en 1955 un adénome Langerhansien à cellules et à symptomatologie uniquement ulcéreuse.

La pratique d'autopsies systématiques a permis de démontrer l'extrême fréquence d'adénomes silencieux. Certains auteurs retiendraient une incidence de 1 pour 1000 autopsies.

Il est également difficile de chiffrer la proportion d'adénomes bénins par rapport aux tumeurs malignes, la distinction anatomopathologique étant malaisée. Ceci explique les variations de la proportion des différents types tumoraux selon les auteurs.

Les chiffres les plus vraisemblables semblent se situer autour de 60 % d'adénomes bénins

30 % d'adénomes suspects

10 % de carcinomes.

Nous avons pu relever pour notre travail 39 observations d'adénomes sécrétants hypoglycémiants publiés de 1960 à 1967 dans la littérature française.

Ils serviront d'étude comparative à nos trois observations personnelles.

A G E

Le maximum de fréquence se situe entre 30 et 40 ans.

ou de somnolence dans 50 % des cas.

- sensation de lassitude inexpliquée dans 40 % des cas, sueurs, également notées dans 40 % des cas.

- diplopie dans 20 % des cas.

- troubles digestifs 15 %.

Les signes classiques évocateurs tels les troubles vaso-moteurs, la diplopie manquent dans bon nombre de cas.

Dans notre série, notons l'intensité des troubles neuropsychiques et sensoriels de l'observation II, des signes généraux et vaso-moteurs de l'observation I, des signes digestifs de l'observation III, allant jusqu'à la symptomatologie ulcéreuse. Mais aussi bien l'éthylisme dans l'observation II et l'ulcère bulbaire de l'observation III pouvaient reconnaître à juste titre des signes identiques.

2°) - Les manifestations neurologiques au contraire des précédentes orientent d'emblée vers le diagnostic d'affection organique. Seules, ou associées aux précédentes, elles doivent faire suspecter une hypoglycémie organique.

Le coma est en soi le plus évocateur. Il est fréquent sans signe de localisation avec Babinski bilatéral. S'y associent souvent des troubles moteurs : convulsions, contractures, accidents parétiques.

Toutes les associations sont possibles, la perte de connaissance complète, régressive spontanément reste le grand dénominateur commun.

Nous retrouvons en effet 31 comas sur les 39 observations, soit environ dans 80 % des cas. Les convulsions étaient présentes dans 30 % ainsi que les déficits moteurs.

Nos observations sont des illustrations de ces cas puisqu'elles comportaient toutes trois des comas caractérisés, des contractures étaient notées dans l'observation II.

3°) - Les signes trompeurs - Ils rendent le diagnostic difficile et le font errer parfois pendant plusieurs années. Ils

peuvent être considérés comme de véritables complications.

Il s'agit de :

. De troubles psychiques pouvant simuler névrose, hystérie, éthylisme, tumeur cérébrale, comitialité, démence.

Ces troubles psychiques ont été retrouvés dans 20 % des 39 observations qui nous servent d'éléments de comparaison.

. De complications musculaires qui sont rares, neuromyopathie, myopathies dégénératives.

. D'atteinte cardiovasculaire rares également. Aucune de ces complications n'est citée dans les 39 observations colligées. Nous ne les avons pas observées dans nos cas personnels.

- II - ASPECT EVOLUTIF -

1°) - Les circonstances de survenue -

Elles achèvent de caractériser les accidents.

Ce sont :

- . Horaire de jeûne (retrouvé dans 65 % des cas)
- . Le déclenchement à l'effort, à l'ingestion d'alcool (20 %).
- . L'atténuation par la prise de sucre ou la multiplication des repas (56 % des cas).

Nos observations répondent bien à ces signes, particulièrement l'observation II où le malade préventivement s'astreint à la prise de sucre en fin d'après-midi.

On observe également une recrudescence des accidents après l'ingestion d'alcool dans cette même observation.

Nos trois malades ont présenté des comas dans des circonstances de jeûne. Dans les observations I et III, les troubles de la conscience ont débuté le matin au réveil. Dans l'observation II les épisodes comateux se situent en fin d'après-midi.

Nous avons observé une régression spectaculaire

des troubles neurologiques après injection IV de sérum glucosé dans deux cas (II et III).

2°) - Evolution -

Les différents auteurs insistent sur le caractère paroxystique des accidents, leur aggravation progressive.

Malgré la répétition des accidents le diagnostic d'hypoglycémie organique est souvent porté tardivement. On observe des délais qui varient de 1 à 5 ans pour la plupart des observations. Nos trois cas se répartissent ainsi :

- observation 1 : 3 ans
- observation II : 4 ans
- observation III : 2 ans

L'observation II illustre bien ces notions. La répétition des accidents neurologiques amène à réviser le diagnostic initial de pancréatite chronique.

- III - EXAMEN CLINIQUE -

Il est le plus souvent négatif et ainsi permet d'aborder le premier stade du diagnostic différentiel. En effet, des causes extrapancréatiques d'hypoglycémie peuvent être d'emblée éliminées :

- gastrectomie
- affection hépatique caractérisée (cirrhose, cancer, hépatite)
- panhypo-pituitarisme
- syndrome d'insuffisance surrénale
- malnutrition, en particulier d'origine éthyl-
lique
- tumeur extra-pancréatique hypoglycémiantes, rares, elles sont souvent facilement reconnues par leur importance.

L'obésité, conséquence de la majoration de l'alimentation, est notée dans 35 % des 39 cas étudiés. Dans l'observation I, un excès pondéral de 10 Kg s'est réduit à la suite de l'exérèse chirurgicale. Poids normaux pour la taille dans les deux autres observations.

Les résultats moyens ont été consignés dans le tableau suivant, juxtaposés à ceux du régime de restriction calorique.

	:	:	:	Observations	:	épreuve de	:
	:	:	:	personnelles	:	Conn	:
<u>Nombre de cas</u>	:	27 cas	:	4 cas	:	3 cas	:
	:	:	:	:	:	9 cas	:
<u>Glycémie en G/L</u>	:	60 dosages	:	1 seul dosage	:	15 dosages	:
	:	:	:	:	:	29 dosages	:
Chiffre moyen inférieur	:	0, 37	:	:	:	0, 39	:
	:	:	:	:	:	0, 43	:
Chiffre moyen supérieur	:	0, 60	:	:	:	0, 75	:
	:	:	:	:	:	0, 69	:
Moyenne	:	0, 48	:	0, 48	:	0, 57	:
	:	:	:	:	:	0, 56	:

Dans 8 cas, elle n'a pas été pratiquée.

Les chiffres moyens retrouvés sont toujours inférieurs à 0, 60 g/l, ce qui indique l'énorme valeur d'orientation de ce simple dosage.

3°) - Epreuve de restriction calorique

Elle est réservée aux cas où la glycémie à jeun est supérieure aux valeurs moyennes retrouvées ci-dessus.

Pendant trois jours on pratique un régime hypocalorique à 1 200 calories.

Indépendamment des accidents neurologiques qui entraînent l'intervention de l'épreuve c'est la mesure de la glycémie qui est significative.

Elle donne des chiffres inférieurs à 0,50 g/l.

L'épreuve a été pratiquée dans 13 cas sur 39 et elle n'a pas été interrompue pour 9 cas = La glycémie étudiée sur

29 prélèvements oscille entre des chiffres compris entre 0, 43 et 0, 69 g/l. On voit donc qu'elle n'apporte pas d'arguments supplémentaires à la simple mesure de la glycémie à jeun, les valeurs retrouvées étant même légèrement supérieures.

Elle n'a pas été pratiquée dans nos observations

4°) - Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale -

Elle donne lieu à la constatation de deux remarques :

a) l'aspect aplati de la courbe est loin d'être constant

b) par contre, l'étude prolongée au delà de 4 heures montre une onde d'hypoglycémie secondaire profonde. Cette onde prouve que la sécrétion insulinaire tumorale répond bien au stimulus que constitue la charge en glucose.

La glycémie de départ est évidemment inférieure à la normale. Les chiffres tardifs auraient la caractéristique d'être toujours inférieurs à ceux de la glycémie initiale.

Parmi les 39 observations nous servant d'éléments de comparaison, 25 ont fait l'objet de l'épreuve. Pour 18 observations l'étude a été poursuivie jusqu'à la 3ème heure, et, pour 7 observations elle a été poursuivie jusqu'à la 4ème heure.

En ce qui concerne nos observations personnelles, seule l'observation II a fait l'objet d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée poursuivie jusqu'à la 4ème heure. Elle apporte une preuve supplémentaire de l'hypoglycémie de jeûne. En effet l'onde d'hypoglycémie secondaire est durable et atteint toujours des taux inférieurs aux glycémies de départ. Nous avons observé lors des trois épreuves successives pratiquées dans l'observation II une hypoglycémie franche à la 3ème heure et 4ème heure toujours inférieure à la glycémie initiale.

II - MISE EN EVIDENCE DE L'HYPERINSULINISME

Elle constitue la preuve la plus directe de l'hypersécrétion insulinique d'origine pancréatique responsable de l'hyperglycémie organique.

Elle fait appel à des dosages délicats qui ne sont pratiqués que dans certains centres spécialisés.

Il s'agit =

- du dosage de l'insuline immuno-réactive
- de l'activité insulinique du sérum

Ces deux méthodes immunologiques et biologiques donnent d'ailleurs des résultats parallèles.

Des dosages ont été pratiqués dans 10 observations sur 39.

Ils s'effectuent au cours de :

1°) - tests statiques : dosage de l'insulinémie à jeun. Les chiffres obtenus doivent être supérieurs à 60 micro-U/ml pour être significatifs.

Sur 11 observations, 5 seulement ont des taux élevés d'insulinémie à jeun.

2°) - au cours de tests dynamiques faisant intervenir des substances excito-sécrétrices de l'insuline ce sont :

a) l'épreuve au Tolbutamide : administration de 1 g de Tolbutamide I.V. suivi de dosages répétés de la glycémie et de l'insulinémie.

Plus que le dosage de la glycémie qui s'abaisse de 30 à 40 % du chiffre de base, c'est le dosage de l'insulinémie aux temps de 2', 5' et 10' qui est important. Elle s'élève au-delà de 200

micro-U/ml, atteignant souvent des taux de 500 micro-U/ml.

Les malaises qui peuvent survenir ne perturbent pas cette épreuve car ils apparaissent toujours au-delà de 10 minutes. Ils sont d'ailleurs rapidement résolutifs grâce à l'administration de glucosé I.V.

Si l'épreuve a pu être poursuivie, l'insulinémie reste à des taux supérieurs à 100 micro-U/ml 40 minutes après l'injection de Tolbutamide.

Elle a été pratiquée dans 9 observations sur 11 et l'hyperinsulinisme précoce a été retrouvé dans tous les cas.

Les résultats concernant ces observations sont consignés dans le tableau suivant.

b) Epreuve au Glucagon administré par voie veineuse à raison de 1 mg/Kg. On observe des réponses moins fidèles et moins constantes que dans l'épreuve précédente.

L'effet glucogénolytique au Glucagon entraîne une hyperglycémie modérée et de façon plus constante une hyperinsulinémie analogue à celle rencontrée précédemment.

Ce test a été pratiqué dans une seule observation avec pour résultat une hyperinsulinémie franche.

La mise en évidence de l'hyperinsulinisme par ces différents tests n'a pu être pratiquée dans nos 3 observations.

Au total, les dosages répétés, fréquents, de la glycémie

- au cours des accidents.
- à jeun, plusieurs jours de suite,
- lors d'une épreuve de restriction calorique
- au cours d'une épreuve de charge en glucose par voie orale

permettent d'enregistrer de façon constante des taux égaux ou inférieurs à 0, 60 g/l.

Ces dosages représentent le meilleur stigmate de l'hypoglycémie organique.

Ils autorisent dans le cas où cela est possible à pratiquer un dosage de l'insulinémie au cours d'un test au Tolbutamide.

Des réponses élevées seraient dans la majorité des cas le témoin d'un hyperinsulinisme d'origine pancréatique.

-:-:-:-:-:-:-:-

<u>Insulinémie</u>	<u>à jeun</u>	<u>Epreuve au</u>	<u>Epreuve au</u>
<u>Micro-U/ml</u>		<u>Tolbutamide</u>	<u>Glucagon</u>
		<u>Temps</u>	<u>Temps</u>
		5 mn 10 mn	5 mn 10 mn
Observations	Nal. (60	Nal. (100 (100	Nal. (100 (100
DEGENNES			
1963			
1 cas -	80 65 119 70	- (230 (185	300 -
G. DREYFUS			
1964			
1 -	55 45	- 67	
2 -	27 30	- 64	
5 cas 3 -	-	- 100	
4 -	29 48	- 220	
5 -	20 340	- -	
DEROT			
1965			
1 Cas 1 -	75 200	- 176	
J. LAURENT			
1967			
1 -	25	- -	
2 -	225	- 500	
4 cas 3 -	30	- 500	
4 -	119	1000 -	

D'autre part, ils peuvent laisser présager de la malignité de la tumeur lorsqu'ils décèlent des métastases hépatiques.

Dans certains cas, l'artériographie permet de reconnaître l'existence d'adénomes multiples.

Elle a surtout le grand mérite de lever les doutes lorsque l'on soupçonne une tumeur pancréatique et d'aider le geste chirurgical en précisant le siège de la tumeur.

Malheureusement, l'artériographie a des limites, en particulier lorsque l'adénome est de petite taille ou insuffisamment vascularisé. En cas d'adénomes multiples, certains peuvent échapper à l'examen.

Dans les 39 observations réunies, l'artériographie n'a été pratiquée qu'une fois mais avec succès.

En ce qui concerne nos observations personnelles, elle a montré dans le cas I, une image hypervascularisée de 1 cm de diamètre siégeant à l'union du corps et de la queue du pancréas. Cette tumeur a été retrouvée à l'intervention.

Dans le cas II, il n'a pas été possible de cathétériser directement le tronc coeliaque. L'aortographie rétrograde a seulement été possible. L'adénome retrouvé à l'intervention n'était pas visible radiologiquement, l'insuffisance d'opacification en était vraisemblablement en partie responsable.

L'artériographie présente donc un réel intérêt, mais ne peut à elle seule affirmer ou infirmer le diagnostic comme le montre l'observation II. Elle ne peut donc apporter que des informations complémentaires.

Reprenant 30 cas artériographiés, J. Moreaux estime à environ 50 %, le pourcentage de cas où la tumeur a pu être localisée avec succès avant l'intervention.

- l'intoxiqué alcoolique dénutri est aisément reconnu.

- les affections hépatiques graves, les cancers, les cirrhoses, les ictères graves présentent un cortège de signes évocateurs, dans les cas douteux le test au glucagon négatif serait un argument en faveur d'une hypoglycémie d'origine hépatique (l'absence de glycogénolyse hépatique se traduisant par la non élévation de la glycémie).

Dans tous les cas, une élévation de l'insulinémie permettrait de rapporter de façon certaine l'hypoglycémie à une origine pancréatique : en effet, les exceptionnelles tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes par l'intermédiaire d'une sécrétion insulino-like ne présentent pas d'hyperinsulinémie dosable.

Enfin, deux affections pancréatiques, hormis l'insuline peuvent entraîner un hyperinsulinisme :

- les accès hypoglycémiques du prédiabète ; mais l'évolution rapide en moins d'une année vers la symptomatologie diabétique est rapidement évocatrice.

- les pancréatites ont des signes cliniques et biologiques distincts, mais il faut signaler le malade de notre observation II qui a été traité pendant 1 an, le contexte éthylique aidant, pour une pancréatite chronique.

En pratique, les problèmes diagnostiques posés sont souvent délicats car le dosage de l'insulinémie n'est pas d'usage courant. Il en va de même des artériographies.

L'indication chirurgicale repose donc sur un faisceau de signes cliniques et biologiques :

- affirmation de l'organicité de l'hypoglycémie à l'aide de dosages répétés de la glycémie,
- élimination d'une affection extra-pancréatique par un bilan clinico-biologique méthodique.

1°) L'adénome a été localisé par l'artériographie ou bien découvert à l'exploration manuelle. Il faudra toujours penser à leur multiplicité possible.

- a) l'énucléation doit être réservée aux adénomes superficiels de la tête du pancréas facilement accessibles
- b) la pancréatectomie corporéo-caudale est préférée s'il existe un risque de fistule (tumeur profonde en particulier)
- c) la duodénopancréatectomie totale, intervention majeure, est pratiquée dans les cas de tumeurs malignes ou d'adénomes profonds de la tête.

2°) L'adénome n'a pas été localisé

Il faut faire confiance à la clinique et à la biologie et, dans l'espoir d'enlever la ou les tumeurs qui siègent le plus fréquemment dans la portion caudale, on pratique une pancréatectomie corporéo-caudale dite de "réduction".

On pourra éventuellement envisager l'abstention chirurgicale quand les accidents hypoglycémiques ne sont pas trop sévères, et chez les sujets âgés.

3°) Nos observations

Observation I

L'adénome retrouvé dans le corps du pancréas correspond bien à la tuméfaction localisée par l'artériographie. Son diamètre est de 1 centimètre et il siège en plein parenchyme.

Observation II

L'exploration retrouve l'adénome d'environ 1 cm de diamètre dans la portion corporeale en position inférieure et superficielle.

L'artériographie n'avait pu le visualiser.

Observation III

Découverte d'une nodosité au niveau de la tête du pancréas. Le volume est réduit à celui d'un noyau d'olive.

Dans les deux premières observations l'intervention choisie a été une pancréatectomie gauche, enlevant l'adénome et le parenchyme jusqu'à la ligne médiane.

Le type d'intervention était justifié en premier lieu par la crainte de fistulisation et en second lieu par le souci de ne pas laisser un insulinome imperceptible.

L'insuffisance des arguments clinico-biologiques dans le troisième cas a conduit à une énucléation simple.

Sur 30 exérèses pratiquées dans les observations que nous avons réunies, les types d'intervention pratiqués ont été les suivants :

- 11 énucléations
- 15 pancréatectomies de réduction
- 4 pancréatectomies itératives ou totales.

- III - EVOLUTION -

1°) Quand l'adénome a été enlevé la guérison de l'hypoglycémie est définitive. Dans les suites opératoires immédiates la glycémie s'élève à des taux modérés puis revient à une valeur normale.

La mortalité des suites d'intervention n'est pas négligeable. Sur 39 cas colligés, on trouve 35 interventions sur tumeurs bénignes grevées de 4 décès (10 %). Ceux-ci font suite à deux pancréatectomies totales et deux pancréatectomies partielles.

Il existe 31 guérisons stables avec des reculs de plusieurs années. L'énucléation et la pancréatectomie de réduction se répartissent à peu près également dans ce chiffre :

- 11 énucléations
- 13 pancréatectomies de réduction
- 2 pancréatectomies totales

L'évolution immédiate a été satisfaisante pour nos trois cas, suivis, en particulier dans l'observation I, d'une glycémie revenant à des chiffres normaux deux semaines après l'intervention. Une épreuve de charge en glucose par voie orale est normale 1 mois après l'intervention.

L'énucléation de l'observation III n'est pas suivie de fistulisation.

Les accidents neurologiques ne réapparaissent dans aucun cas.

Le recul est de : Observation I : 1 an
Observation II : 18 mois
Observation III : 3 ans.

2°) Si l'adénome n'a pas été enlevé

En cas d'adénomatose diffuse, les pancréatectomies itératives conduisent à l'exérèse totale grevée de lourdes séquelles et d'une mortalité plus élevée.

Une attitude rejoint celle pratiquée en cas de contre-indication à une exérèse (sujet âgé, obèse,) : le traitement médical palliatif.

3°) En cas de tumeurs malignes, le pronostic est défavorable : 4 observations sur 39, une seule guérison à distance.

-:-:-:-:-:-:-

- T R A I T E M E N T M E D I C A L -

Deux produits hyperglycémiants ont été utilisés dans quelques cas d'hypoglycémie organique.

- le Diazoxide, sulfamide dérivé d'un benzothiadiazine. Ce produit freinerait directement la sécrétion d'insuline et libérerait indirectement des catécholamines. Il entraîne des incidents digestifs et vasculaires (hypotension).

- Le Glucagon, obtenu sous forme cristallisée dont il existe une préparation associée au Zinc (glucagon-zinc).

L'examen de ces produits a été effectué dans plusieurs observations de tumeurs Langerhansiennes malignes hypoglycémiantes, et de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes mais non insulino-sécrétrices.

Dans les adénomes bénins, leur utilisation ne pourrait découler que de contre-indication à la chirurgie :

- lorsque la tumeur n'a pas été retrouvée dans la pièce de pancréatectomie, et que le risque de pancréatectomies itératives conduisant à une exérèse totale, serait trop important.

- chez le sujet âgé, les obèses, lorsque les accidents sont peu fréquents et peu intenses.

- dans l'intervalle d'une réintervention lorsque les accidents sont sévères. En effet, il ne saurait s'agir que d'un traitement palliatif, l'indication opératoire restant formelle dans la majorité des cas.

Keywords: *depression; mood disorder; anxiety disorders; comorbidity; prevalence*

terme de nésidioblastome qui trouve son origine dans le grec nessos = île.

1°) Architecture cellulaire

Depuis les travaux de Laidlaw 1938, Isavi 1939 et Franck 1940, on distingue trois aspects morphologiques :

a) l'aspect massif le plus évocateur, reproduit des structures analogues à celle d'un ilot de Langerhans.

Une fine trame de réticuline ou de collagène soutient des plages d'éléments cellulaires, homogènes, arrondis ou allongés, ces plages sont séparées par de nombreux sinus^{oïdes}.

Les cellules sont polyédriques à noyau central sans polarité sécrétoire évidente.

b) l'aspect en rosette est le plus rarement rencontré. Les cellules présentent une orientation radiaire autour d'une cavité centrale.

c) l'aspect trabéculaire est le plus fréquent. Les cellules sont disposées en travées plus ou moins larges séparées par du conjonctif et des vaisseaux.

Dans ces travées, les cellules se disposent en cordons, la polarité s'exerçant tantôt d'un côté tantôt de l'autre.

Ces types représentent en fait les formes jeunes.

Ces aspects pouvant être modifiés par :

- la sclérose avec parfois calcifications
- des remaniements vasculaires
- la nécrose focale
- la présence d'éléments pancréatiques exocrines.

L'aspect trabéculaire est réalisé sur les coupes histologiques des trois adénomes que nous avons étudiés. Les travées épithéliales séparées par des capillaires comportent le plus souvent deux rangées de cellules (Obs. II et III).

Dans le cas n° 2, la particulière abondance du stroma fibro-collagène et la rareté relative du contingent épithélial pourrait expliquer au moins partiellement le défaut de visualisation à l'artériographie.

2°) Cytologie

Les cellules les plus évocatrices ressemblent aux cellules des ilots de Langerhans.

Leur cytoplasme est riche en inclusions témoins de l'activité fonctionnelle sécrétoire de la cellule. Ces granulations paraissent analogues à celles retrouvées dans les cellules beta normales.

Le noyau est volumineux, riche en chromatine, mais de grandes variations existent tant pour la taille que pour la chromaticité.

D'autres types cellulaires, petits acidophiles, à noyaux pycnotiques sont retrouvés fréquemment dans les tumeurs fibrosées.

3°) Limites de la tumeur

En général la tumeur est limitée, entourée par une capsule de fibres collagènes.

Cette capsule peut contenir des travées tumorales, et dans la zone périphérique il peut exister une intrication d'éléments exocrines et endocrines.

Ces variations rendent compte des difficultés de l'établissement pronostic d'après l'étude histologique.

Les véritables critères de malignité seraient l'envahissement régional et à distance sous formes de métastases.

Dans les observations I et III, on note dans les régions périphériques de la tumeur une juxtaposition parfois étroite de formations endocrines et exocrines sans qu'on puisse tirer de cette constatation un pronostic péjoratif.

- II - MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE
SECRETOIRE

Elle a pour but de caractériser l'insuline dans les cellules beta. Elle fait appel à des techniques de coloration classiques ainsi qu'aux données du microscope électronique.

1°) La population cellulaire beta est identifiée de façon indiscutable par la méthode au D.D.D. de Barnett et Seligman et celle à la Fuschine-Paraldehyde de Gomori qui objectivent les liaisons bi-sulfure de l'insuline.

Cependant cet examen est moins fidèle que lors de la caractérisation des cellules beta normales, puisque dans bon nombre des cas, les granulations violettes et la polarité sécrétoire n'apparaissent pas.

Des travaux (Kvistberg 1966) récents, ont établi que les granulations colorées en rouge violet représentaient bien l'insuline oxydée au niveau de ses ponts disulfurés par le mélange permanganate-sulfurique.

Dans l'observation II, de telles granulations ont pu être mises en évidence au pôle vasculaire des cellules par la technique de Gomori.

2°) Le microscope électronique permet également l'identification des granulations traduisant l'activité fonctionnelle des cellules. Elles prennent un aspect différent selon leur maturité. Elles sont parfois associées à la membrane plasmatique du pôle vasculaire des cellules. Ces images traduisent l'activité excrétrice de la tumeur.

Les granules B présentent des caractères ultrastructuraux distincts des granules homologues des cellules A qui sécrètent le Glucagon. En particulier ils possèdent une structure cris-

talline et sont séparés du cytoplasme environnant par une sorte de sac membraneux. On peut observer dans l'appareil de Golgi, de fines vésicules contenant un matériel précurseur des granulations B .

- : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : - : -

- C O N C L U S I O N -

L'analyse de nos trois observations confrontées aux 39 cas de tumeurs hypoglycémiantes nous a permis de faire apparaître plusieurs faits =

- en premier lieu les progrès des investigations biologiques et radiologiques doivent permettre dans la majorité des cas, d'avoir la certitude du diagnostic avant l'intervention. Nous avons pu en effet montrer que les dosages de l'insulinémie dans les plus récentes séries apportaient des chiffres élevés pathognomoniques de tumeurs pancréatiques insulino-sécrétrices.

A ce stade, l'indication opératoire est formelle, le malade est confié au chirurgien avec le maximum de sécurité. De plus, l'artériographie localisant la tumeur dans un grand nombre de cas doit faire diminuer le nombre d'adénomes méconnus à l'exploration manuelle.

- lorsque les dosages de l'insulinémie ne peuvent être pratiqués, le diagnostic sera établi sur un faisceau d'arguments moins spécifiques.

Les manifestations neurologiques et en particulier les épisodes comateux sont presque toujours présents (témoins nos trois cas), et 80 % des 39 observations de référence), associés ou non à des petits signes hypoglycémiques évocateurs. Dès lors, la confirmation de l'hypoglycémie organique est apportée par de simples dosages répétés, de la glycémie en période de jeûne qui montre toujours des taux inférieurs à 0,60 g/l au cours des différents tests pratiqués. Après avoir éliminé par un bilan clinico-biologique complet les autres causes d'hypoglycémie organique, le malade peut être confié au radiologiste pour une opacification intra-vasculaire des artères pancréatiques.

Ainsi dans l'observation I, l'hypoglycémie est confirmée et rapportée à sa cause grâce à de belles images artériographiques.

Dans les deux autres cas et, malgré l'échec de la seconde artériographie, c'est l'exploration manuelle du chirurgien qui découvrira les adénomes en cause.

- en dernier lieu, nous pouvons regretter de n'avoir pu étudier au microscope électronique les données ultra-structurales des coupes pratiquées dans le second adénome. En effet les techniques de colorations par la fuschine-paraldehyde révélaient les granules de sécrétions caractéristiques au pôle vasculaire des cellules.

-:-:-:-:-:-:-:-

SOMMELET J., BESSOT M. -

Quatre adénomes Langerhansiens.

Mem. Acad. Chir. Paris 1965, 91, 999-1005.

VAGUE J., CODACCIONI J.L. , BERNARD P.M. , SIMONIN R. ,

LIEUTAUD R. - HARTER M. -

Deux cas de nésidioblastomes du pancréas. Etude clinique, biologique et anatomique.

Lyon Med. 1965, 213, 501-505.

Marseille Med. 1965, 102, 45-50.

MOUSSEAU ., MALVY ., ROSCER . -

Réflexion à propos de 2 cas d'adénomes Langerhansiens.

Rev. Fr. de gastro-entéro. mars 1967, 51-52.

BARRE Y., CAULET T., DUBARRY L. -

Tumeur des ilots de Langerhans avec hyperinsulinisme.

Arch. Anat. Path. 1962, 10, 64-69.

BORIES-AZEAU A., PUJOL H.- MIROUZE .-

La place de la pancréatectomie gauche dans le traitement des accidents hypoglycémiques par adénomes Langerhansiens.

Presse Med. 1963 .

BOUDIN G., LABER R., MILOL J. -

Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées.

Vie méd. 1966, 47, 1729-1734.

DE GENNES J.L., JUNGERS P., SALTIEL H., MERCADIER M., DECOURT J. -

Sur les méthodes de diagnostic des hypoglycémies par adénome Langerhansien. (à propos d'une observation de Winslow ayant nécessité quatre interventions chirurgicales).

I : Presse méd. 1963, 71, 1708-1710.

II : Presse méd. 1963, 71, 1735-1737.

DEROT M., ROUSSELIN G., RAUTUREAU J., ASSAN R., RATHERY M. -
TCHOBROUTZKY G. -

L'adénome Langerhansien : étude clinique et biologique
Journées annuelles de diabétologie de l'Hotel-Dieu.
1965, 6, 105-129. Flammarion Med.

GILBERT-DREYFUS ., SEBADUN J., DELZANT G. -

Diagnostic d'un hyperinsulinisme organique chez l'adulte.
Acquis. méd. récentes (1965) , 216-227.

GUILLEMIN C., LEGER G., ROULLET R., DUBOIS J., CORNET J. ,
FEROLDI J., PALIARD P. -

Syndrôme hypoglycémique. Adénomes Langerhansiens.
Lyon Chir. 1965, 61, 115-119.

LEGER L., ABELANET R., PATEL J.C., BOUTEILLE M., LEMAIGRE G. -

Tumeur mésenchymateuse, adénome Langerhansien et acci-
dents hypoglycémiques.
Presse méd. 1966, 74, 213-216.

MALECAZE A., FERRET P., MOREAU G., FEDOU R. -

adénome Langerhansien et examen au microscope électronique.
Presse méd. 1966. 74, 622.

MATTEI ., MARSILJ .- BONNEAU . -

Adénome Langerhansien
Mém. Acad. Chir. 1964, 90, 465-467.

OLIVIER CL., HELENON ., EPPELBAUM., TOUMIEUX., FAVRE Mme. ,

RETTORI .- BAUR O. -

Adénome Langerhansien hypoglycémiant.
L'image artériographique.
Presse Méd. 1966, 74, 2313-2316.

J. FLOQUET .-

Contribution à l'étude anatomopathologique des tumeurs
du pancréas endocrines . -
Thèse Nancy 1967.

GANTER P., JOLLES G. -

Histochimie normale et pathologique. 1970.

Vu le Président de Thèse

le 10.4.70

M. GAULTIER

Vu le Doyen Honoraire

Administrateur Provisoire de

la Faculté de Médecine

G.BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

R. MALLET
